

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 167

Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie (Prof. F. Arloing)
et du Service Sanatorial de Ste-Eugénie (D^r A. Dufourt)

Contribution à l'étude
de l'élimination et de l'absorption
de l'hyposulfite double d'or et de sodium
(Crisalbine)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 29 Janvier 1932

PAR

Jean DEMONFAUCON

Diplômé de Bactériologie

Certifié d'Hygiène

Né le 9 Mars 1908 à CLUNY (Saône-et-Loire)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1932

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION
ET DE L'ABSORPTION DE L'HYPÓSULFITE DOUBLE D'OR
ET DE SODIUM (Crisalbine)

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 167

Travail du Laboratoire de Médecine expérimentale
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie (Prof. F. Arloing)
et du Service Sanatorial de Ste-Eugénie (D^r A. Dufourt)

Contribution à l'étude
de l'élimination et de l'absorption
de l'hyposulfite double d'or et de sodium
(Crisalbine)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 29 Janvier 1932

PAR

Jean DEMONFAUCON

Diplômé de Bactériologie

Certifié d'Hygiène

Né le 9 Mars 1908 à CLUNY (Saône-et-Loire)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

—
1932

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie externe	POLICARD
Pathologie interne	DOYON
Pathologie et Thérapeutique générales	LERICHE
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie	ROCHAIX
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie M. CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (ieon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	NOEL	ROCHET (Ph.)	CHAMBON
RHENTER	DUMAS	WERTHEIMER	CIBERT
MAZEL	DUFOURT	GATE	EPARVIER
SANTY	DEVIC	BERNHEIM	GUILLEMINET
CHALIER (André)	GABRIELLE	DECHAUME	MORENAS
CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	POLLOSSON	REFATTU (Ch.)
			REVOL (Ch.)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MOREL, *président*; ARLOING, *assesseur*;

DUFOUT et CHAMBON, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PÈRE

Mon Maître de stage. Sa probité et sa conscience professionnelles me serviront toujours de guide.

A MA MÈRE

Témoignage de mon affection.

A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL
Professeur de Chimie organique et de Toxicologie
Chevalier de la Légion d'honneur

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR ARLOING
Professeur de Médecine expérimentale et comparée
et Bactériologie
Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUFOURT
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHAMBON
Pharmacien chef de l'Hôtel-Dieu

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ

Avant-propos

Nous sommes heureux en présentant ce travail à nos Maîtres de pouvoir leur exprimer toute notre reconnaissance. A notre Maître et Président de thèse, M. le Professeur Morel, nous dirons toute notre gratitude et n'oublierons pas les conseils éclairés qu'il nous prodigua au cours de nos études.

Que M. le Professeur Arloing reçoive ici l'expression émue de notre reconnaissance. Il nous a donné une place de choix dans son laboratoire; et nous a touché profondément par l'accueil cordial qu'il nous a toujours réservé.

Nous ne pourrons jamais assez remercier M. le Professeur Agrégé Dufourt. Dès le premier jour, il a bien voulu nous guider dans ce travail dont il nous avait suggéré l'idée. Nous aurons toujours à la mémoire la façon dont il nous accueillit dans son service de Sainte-Eugénie où il prodigue ses soins dévoués à de nombreuses malades. Et nous lui saurons gré des précieux et quotidiens encouragements qu'il nous a apportés au milieu des difficultés que nous avons rencontrées au cours de nos recherches.

Que M. le Professeur Agrégé Chambon veuille bien trouver ici un témoignage de notre reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a accordée.

Division du travail

Depuis plusieurs années, la chrysothérapie a été l'objet de nombreuses études soit cliniques, soit expérimentales. L'étude du métabolisme des sels d'or a éclairé le clinicien et lui a permis d'obtenir des résultats plus favorables dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

M. le Professeur agrégé Dufourt nous a suggéré l'étude de cette question, toujours à l'ordre du jour. Ce travail a donc pour but de condenser les connaissances acquises jusqu'à ce jour et d'apporter le résultat de nos recherches personnelles sur l'élimination et l'absorption de l'hyposulfite double d'or et de sodium.

Dans la première partie de ce travail, nous étudierons tout d'abord les raisons qui prévalurent dans l'emploi des sels d'or, et en particulier du thiosulfate double d'or et de sodium dans la tuberculose pulmonaire. Nous consacrerons un chapitre aux sels d'or employés aujourd'hui dans cette affection et à leur mode d'administration depuis l'emploi de la « Sano-crysiue ». Au chapitre quatrième, nous énumérerons les principales méthodes de dosage de l'or dans les

milieux organiques. Enfin, nous terminerons cette première partie par une étude sur l'élimination et l'absorption des sels d'or.

Nos recherches personnelles et nos conclusions formeront la seconde partie de ce travail.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ÉLIMINATION
ET DE L'ABSORPTION DE L'HYPOSULFITE DOUBLE D'OR
ET DE SODIUM (Crisalbine)

Introduction

L'or, de nos jours, est employé dans la tuberculose pulmonaire d'une façon scientifique, sous une forme qui répond le mieux aux exigences de l'emploi. Mais si, depuis quelques années, sa renommée s'est faite de plus en plus grande en même temps que son usage, ce métal a toujours été privilégié, même comme médicament. Aujourd'hui, s'il jouit de la faveur de nos grands thérapeutistes modernes, il n'avait pas moins une grande vogue autrefois et tenait une des premières places dans le domaine de la médecine populaire des temps anciens.

C'est ainsi que les vieux livres conseillaient aux élégantes du temps, contre l'acné, boutons et pustules, de se lotionner la face avec une macération de feuilles de bouleau à laquelle on avait ajouté de l'or, tandis qu'il était recommandé aux personnes enclin à la démence de boire consciencieusement un philtre où l'or entrait dans une composition fort complexe. L'or était alors le médicament excellent dans la jaunisse, l'épi-

lepsie, toutes les affections du cœur et les empoisonnements.

Cet or absorbé guérissait, adoucissait les maux de l'humanité. Ses vertus, recherchées d'une façon originale, étaient très réputées. C'est ainsi qu'au xvii^e siècle, une préparation connue sous le nom « d'or potable » de Mlle Grimaldi, fit fureur et semblait s'imposer aux « amoindris de l'amour ». Non seulement ce merveilleux métal était le remède idéal, mais il jouissait encore de propriétés préventives. Et, à ce titre, contre les orgelets, la fiancée qui possédait la bague tant attendue était immunisée par simple frottement des paupières avec la fameuse perle. De même, une pièce d'or, placée sous la langue, était le préventif de prédilection contre les maux d'estomac, les épistaxis et contre les deux fléaux d'autrefois : la lèpre et la peste.

Pourquoi l'or aurait-il été oublié avec un passé aussi heureux ? Avec une telle réputation, n'avait-il pas droit à faire parler de lui dans notre siècle moderne et d'être un moyen de défense dans la lutte antituberculeuse, d'autant plus qu'en 1526 Paracelse l'employait déjà pour soigner la phtisie ?

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Données chimiques sur les sels d'or

De tous temps les chercheurs furent attirés par les métaux lourds; le mercure avait eu son succès en syphiligraphie; plus tard, les propriétés du Cu, de l'Ag, de l'or, du Pt et du Tu furent mises en évidence par Ehrlich, dans la lutte contre les infections (1909). Puis il formula les lois de la chimiothérapie, et dès ce jour il chercha à préparer « des médicaments dont le pouvoir parasitrope devait être développé au maximum et dont la toxicité cellulaire réduite au minimum ». Ce principe signifiait qu'avant tout un médicament devait avoir une action directe contre le microbe tout en aidant l'organisme à se défendre contre l'adversaire.

Si Ehrlich fut récompensé de ses efforts dans la

lutte contre la syphilis, il n'eut pas le judicieux bonheur de voir couronner ses recherches dans la lutte contre la tuberculose.

Mais il restait acquis ce principe d'Ehrlich, et le problème posé, fallait-il encore choisir le métal *ad hoc*?

Le cuivre eut alors le privilège d'être borgne dans un royaume d'aveugles et fut choisi parce que les ouvriers le manipulant étaient moins atteints par le bacille de Koch. De cette observation, on croyait tenir le moyen de défense contre la tuberculose. Dès ce jour, de nombreuses préparations à base de cuivre apparaissent : celle de A. Luton (Cu, acide acétique, acide phosphorique), dont le fils E. Luton fit connaître les résultats. Tour à tour, la comtesse Von Linden, Harry, Corper, Otani, Curti, Trocello Kolle, Schlossberger emploient respectivement le chlorure, le sulfate, l'oléate, le silicate de cuivre ou le tartrate-cupricopotassique. Plus tard, vient l'essai des associations (Cu, Bleu de méthylène, Cu Lécithine ou Cu Salvarsan). Plus récemment, Gensaburo Koga préconise le Cyanocuprol (composé Cyané de cuivre et potassium). Puis rapprochant la lèpre de la tuberculose (les bacilles étant de la même famille), certains préfèrent l'association d'huile de Chaulmoogra et Cuivre.

Bref, les résultats furent décevants et des réactions dangereuses en accompagnèrent l'emploi.

Alors le cuivre fut détrôné par le « fabuleux métal » ; nous avons nommé l'or.

En effet, c'est en 1890 que Robert Koch, au Congrès international de Médecine de Berlin, résumait ses recherches expérimentales contre le B. K. et en faisait

part à ses éminents collègues: « Je puis affirmer, dit-il, que le mélange cyanure et or exerce une action inhibitrice la plus intense en empêchant le développement du bacille. » Bien que cette action fut plus tard contestée par Chevrotier, Calmette et Breton (1913), Koch avait fait jaillir l'étincelle et la première impulsion qu'il donna aux recherches du pouvoir de l'or nous firent entrer dans une ère nouvelle marquée par l'emploi des sels d'or contre la tuberculose.

Le but à atteindre consistait dans le choix d'un sel répondant aux principes fondamentaux de la chimiothérapie. Après avoir essayé l'or sous diverses formes (colloïdale, chlorure d'or, saccharinate, cyanure d'auroéthylènediamine cantharidée), on ne put qu'abandonner ces premiers essais. Les sels ci-dessus ne convenaient pas comme véhicule de l'or dans l'organisme, du fait qu'ils étaient instables et qu'en se décomposant au cours de leur route, ils occasionnaient de regrettables effets toxiques.

L'OR SOUS FORME D'HYPOSULFITE.

Möllgaard émit de judicieuses critiques sur les sels cités précédemment et avec lui la chrysothérapie prend son essor.

Il fallait trouver le médicament qui puisse arriver jusqu'à la couche graisseuse, protectrice du bacille tuberculeux; mais, seul, un médicament répondant aux principes énoncés par Möllgaard pouvait être utilisé. Pour cela le produit devait être:

1° Très soluble dans l'eau et parfaitement diffusible afin que son introduction dans l'organisme soit facile;

2° Les sels se dissociant en solution aqueuse, en ions métalliques positifs et négatifs, il était nécessaire, pour diminuer la toxicité de l'ion métallique, de trouver un corps dont le métal dissimulé, dans un groupe chimique, échappe à l'ionisation;

3° Le corps en question ne devait pas se décomposer dans l'organisme, ni provoquer de combinaisons toxiques;

4° Enfin son élimination devait être lente.

Möllgaard fixa son choix et s'arrêta sur l'hyposulfite double d'or et de sodium, qu'il dénomma « Sanocry-sine » (1924).

CHAPITRE II

Principaux sels d'or employés aujourd'hui dans la tuberculose pulmonaire

L'hyposulfite double d'or et de sodium

Ce sel fut découvert en 1846, par deux pharmaciens et chimistes français, Fordos et Gélis (1), « dont il porta longtemps les noms, appelé couramment « Sel de Fordos et Gélis ».

Cet aurothiosulfate de sodium, dénommé « Sano-crysine » par Möllgaard, fut préparé en France par Fourneau, Sarvonnat; aussi le trouvons-nous dans le commerce sous différentes dénominations telles que Crisalbine, Thiocrysine.

(1) FORDOS (1846-1878), pharmacien des Hôpitaux de Paris.

GÉLIS (1815-1880), pharmacien et fabricant de produits chimiques.

Préparation

Il se prépare en ajoutant à une solution aqueuse d'hyposulfite de sodium, renfermant 5 grammes de sel cristallisé, une solution aqueuse contenant 1 gramme d'or, à l'état de chlorure ($\text{Cl}^3 \text{Au}$). Le sel d'or est ajouté petit à petit au feu et à mesure que la coloration rouge, qui se produit après chaque portion, soit disparue. Puis le liquide, incolore, est traité par un excès d'alcool pour précipiter le sel double. Celui-ci, essoré, séché, se trouve dans le commerce en ampoules scellées.

Propriétés de l'hyposulfite double d'or et de sodium

Il cristallise en aiguilles incolores, de saveur douceâtre. Soluble dans l'eau, il est insoluble dans l'alcool. Il retient 6,5 % d'eau qu'il perd à 150° - 160° , en se teintant de jaune. A l'air, il reprend ces deux molécules d'eau.

Calciné, il donne un résidu d'or et de sulfate de sodium.

Sa solution aqueuse traitée par HCl ou SO^4H^2 ne fournit pas de S, elle n'est réduite ni par l'acide oxalique, ni par le sulfate ferreux.

Sa composition centésimale est la suivante :

Or:	37,45	pour 100
S:	24,34	—
O:	18,26	—
Na:	13,1	—
Eau:	6,84	—

La formule brute est donc $(S^2O^3)^2 Au Na^3 + 2H^2O$.

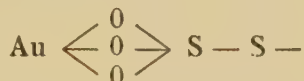
La mesure de conductibilité électrique et l'examen de la dépression du point de congélation des diverses concentrations moléculaires ont permis d'établir ainsi sa formule de constitution :



En solution diluée, elle se dissocie suivant la formule :



d'où l'on peut conclure que l'agent thérapeutique est l'ion négatif S^2O^3Au , auquel Möllgaard attribue la constitution suivante :



Ce sel possède les propriétés réclamées par Ehrlich ; en effet, il est soluble, diffusible (se diffuse avec une rapidité qui est environ 95 % de celle de l'ion Na), non toxique et stable.

Ce sel d'or a été consacré depuis au traitement de la tuberculose pulmonaire et jouit toujours, aujourd'hui, d'une honorable réputation.

Toxicité

Möllgaard a fourni le tableau des doses les plus élevées qui peuvent être administrées, selon son expression, sans « l'apparition des signes cliniques morbides ». Mais, cependant, d'assez longs intervalles doivent séparer les injections.

DOSES PAR KILOG D'ANIMAL.

Souris (voie sous-cutanée).....	0 gr. 10 à 0 gr. 15
Cobaye (voie sous-cutanée et intraveineuse)	0 gr. 03 à 0 gr. 04
Lapin (voie intraveineuse).....	0 gr. 06 à 0 gr. 10
Chèvre (voie intraveineuse).....	0 gr. 03
Veau (voie intraveineuse).....	0 gr. 06
Singe (voie intrapéritonéale)...	0 gr. 05 à 0 gr. 07

D'après Feldt, pour le lapin,

la dose mortelle serait de..... 0 gr. 075

— supportée serait de..... 0 gr. 05

— thérapeutique serait de.. 0 gr. 02

par kilog d'animal (voie intraveineuse)

MM. Fernbach et Rullier estiment la dose de 0 gr. 05 par kilog inoffensive pour le cobaye sain et mortelle à une dose supérieure à 0 gr. 08.

MM. Calmette, Nègre et Boquet ont toujours vu survenir la mort chez des cobayes qui avaient reçu 0 gr. 45 par voie buccale.

Nous empruntons à la thèse de J. Rolin les résultats obtenus par M. Sarvonnat, aux Usines du Rhône, sur la toxicité de cet hyposulfite.

D'après ces recherches, il exercerait à la longue une action nocive sur les reins de l'animal sain, même lorsqu'on ne dépasse pas les doses thérapeutiques indiquées par Möllgaard.

Au cours de nos recherches, nous avons remarqué que des cobayes sains, de même poids, recevant les

mêmes doses, ne résistaient pas de la même façon au traitement et qu'il fallait une extrême prudence dans la pratique de ces injections.

L'aurothioglycérine sulfonate de sodium

De toute la gamme des sels d'or employés dans la tuberculose pulmonaire, nous ne retiendrons avec l'hyposulfite double d'or et de sodium que l'aurothioglycérine sulfonate de sodium Lumière. Nous n'étudierons pas le Crysiodal (produit composé de cadmium, d'or et d'iode) proposé par Magre, pas plus que le triphal (2) et le krysolgan (3) rarement employés, ces deux derniers produits donnant des effets secondaires qui en limitent l'emploi.

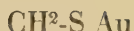
Cependant, dans certaines tuberculoses externes, l'Aurophos, produit lancé par la Maison Meister-Lucius, a donné de bons résultats. C'est une association de sanocrysine à une préparation organique.

En 1927, M. A. Lumière présenta l'Allochrysine (aurothioglycérine sulfonate de sodium).

La Société Lumière avait préparé une série de dérivés du thiopropanol-sulfonate de sodium, dont la combinaison argentique est aujourd'hui employée sous le nom de cryptargol et dont le dérivé aureux est le sel dont nous parlons. Il répond à la formule:

(2) Triphal s'obtient en partant d'un acide organique complexe, dont l'atome d'or est fixé au noyau.

(3) Sel de soude de l'acide 4 amino, 2 aurophénol, 1 carbonique, renferme 5 % d'or.



|



|



Dans ce corps, le métal est lié directement au soufre, dont la deuxième valence est occupée par un radical organique, tandis que dans le thiosulfate le soufre fait partie d'une molécule minérale.

Préparation.

On l'obtient en traitant le thioglycérine sulfonate de sodium en excès, par une solution concentrée de chlorure d'or. Il se forme une coloration brune, laquelle disparaît par agitation. Rapidement apparaît un précipité gélatineux. Celui-ci obtenu, essoré, est purifié par redissolution et cristallisations successives.

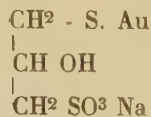
Propriétés.

Etudiées par Mlle Juillard dans sa thèse de Doctorat en Pharmacie.

Sel blanc, amorphe, très soluble dans l'eau, insoluble dans les solvants organiques. L'or y est dissimulé à ses réactifs ordinaires.

(4) Le dosage pondéral effectué par MM. Lumière et Perrin indiquait 47 % d'or.

L'allochrysine actuelle est le sel double qui correspond à la formule :



et contient 30 % d'or. — « (Thèse de doctorat en pharmacie de Mlle Juillard), Lyon 1931. »

Sa solution aqueuse ne précipite ni par le sulfate ferreux, ni par le formol, en milieu alcalin. Traité par H^2S , elle se colore en jaune à froid, tandis qu'à chaud il se fait un sulfure d'or. Calciné, ce sel laisse un résidu de cendres renfermant de l'or et du sulfate de sodium.

Toxicité.

Sa toxicité est faible, il faut dépasser la dose de 0 gr. 10 par kilog d'animal, chez le cobaye, pour observer un effet toxique.

CHAPITRE III

Historique de l'emploi de l'hyposulfite double d'or et de sodium

Le 28 octobre 1924, à la Société Danoise de Médecine interne, Hölger Möllgaard communiquait le résultat de ses recherches sur une nouvelle méthode de traitement de la tuberculose pulmonaire.

Ses expériences concluaient à l'action de l'or sur le bacille de Koch et sur le tissu tuberculeux.

Deux jours plus tard, Secher présentait le cas de malades améliorés par ce nouveau traitement au thio-sulfate double d'or et de sodium. Et ainsi, cet hyposulfite pénétrait dans la plupart des hôpitaux où l'essayèrent Permin, Würtzen, Gravesen, Strandgaard.

A cette période primitive, les malades reçurent des doses fort élevées suivant le principe d'Ehrlich « frapper fort et vite ». En même temps qu'il subissait des injections de 1 gr. à 1 gr. 50 de sanocrysine, le patient recevait 20 à 40 cc. par jour de sérum de Madsen (1).

(1) Sérum de bœuf injecté pour éviter les accidents produits par l'injection de l'hyposulfite double, lequel engendrait des toxines dans l'organisme.

Les intervalles, entre les injections, étaient de trois jours, tout au plus. Dans les cas graves, Sécher, médecin-chef de l'hôpital de Bispebjerg, employait jusqu'à 3 grammes de sel en quatre jours, laissant à ses malades dans une situation désespérée « la seule chance de salut qui pouvait bien leur rester ».

Cette période d'essais fit faillite et fut rapidement abandonnée, le pourcentage des décès, avant même la fin du traitement, étant trop élevé.

Les mêmes auteurs, se basant sur les propriétés physiologiques des sels d'or (élimination lente, réactions), modifièrent la technique du traitement.

S'ouvre alors une ère nouvelle, celle des petites doses à intervalles plus longs et de ce fait disparaît le sérum antitoxique dont l'emploi devient inutile.

Permin, médecin danois, débute par de faibles quantités (0 gr. 05 - 0 gr. 10) pour atteindre des doses moyennes (0 gr. 25 - 0 gr. 30), puis il augmente chaque injection de 0 gr. 20 en limitant les injections à raison d'une par semaine, toutefois sans dépasser le maximum de 1 gramme. Suivant l'auteur, les malades recevaient 6 à 12 grammes de sel par série, sans présenter d'accidents.

Knud Faber (1925), tenté par la méthode et tenant compte du poids des malades, injecte des doses croissantes à intervalles, progressant proportionnellement avec les quantités introduites dans l'organisme (0 gr. 20 pour débiter).

A la cinquième injection, celles-ci deviennent hebdomadaires et les quantités demeurent constantes.

Passant les frontières scandinaves, la sanocrysine est

essayée à travers le monde. L'Angleterre, l'Allemagne ont suivi les directives de Sécher. En Espagne, Sayé est fidèle à la méthode de Permin et dans tous les pays d'Europe aux Etats-Unis, les directives des médecins danois font loi. Mais tout le monde n'est pas d'accord sur les résultats obtenus. Particulièrement en France, dès février 1926, de nombreux rapports furent présentés, des Commissions réunies où d'éminentes personnalités médicales: L. Bernard, E. Sergent et E. Rist, se montrèrent sceptiques. Le dernier rapport de Sergent prenait le ton « d'un vrai réquisitoire ».

La technique de Faber avait été cependant suivie par L. Bernard, E. Sergent et E. Rist, et Bezançon conseillait la série d'injections hebdomadaires à doses croissantes (0 gr. 10 - 0 gr. 20 - 0 gr. 30 - 1 gr., diluées au 1/20).

Enfin, nous atteignons une troisième étape avec M. Dumarest et M. le Docteur Garin. Les traitements se limitent aux petites doses; de même au sanatorium de Sölleröd, Bogason vient d'inaugurer la même technique (1926).

A la même époque, Würtzen, médecin-chef de l'Hôpital communal d'Oresund, à Copenhague, utilise cette nouvelle formule à dose hebdomadaire, mais ne fractionne pas les doses à la manière du Docteur Garin.

MÉTHODE DE TRAITEMENT PRÉCONISÉE PAR BOGASON :
Il commence par 0 gr. 05 ou 0 gr. 10, puis en élevant la dose de 0 gr. 05 tous les quatre jours, on arrive ainsi à 0 gr. 20. A ce moment, on fait un jour 0 gr. 20, le second 0 gr. 10, puis on laisse un intervalle de

quatre jours avant de recommencer de la même façon (2).

LA TECHNIQUE DE GARIN repose sur ces principes: on injecte 0 gr. 05 par semaine pendant 40 à 50 semaines, jusqu'à 2 grammes à 2 gr. 50 par série. Laisser reposer le malade et reprendre le traitement s'il y a lieu.

LA TECHNIQUE DE M. DUMAREST, D'HAUTEVILLE, consiste en des injections hebdomadaires à doses croissantes « bissées »: 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 15, 0 gr. 20. 0 gr. 20 (au total 2 à 3 grammes par série; en cas d'accidents, diminution des doses).

Aujourd'hui, d'après MM. Dumarest et Mollard, le mode d'administration consiste en des injections intra-veineuses (sanocrysine, thiocrysine, crisalbine) ou intra-musculaires (allocrysine). Ils recommandent l'injection hebdomadaire après examen systématique des urines, suivant la température du malade. Il est bon que le patient reste quelques heures au repos après l'injection.

Le traitement débutera par petites doses progressives (0 gr. 05, 0 gr. 10...) sans jamais dépasser 3 grammes par série.

CONTRE-INDICATIONS: Porteurs de troubles digestifs légers ou de lésions pulmonaires trop étendues. *Proscrire les sels d'or* chez albuminuriques, hépatiques,

(2) Thèse de J. ROLIN (*contribution à l'étude du traitement de la tuberculose pulmonaire par l'hyposulfite double d'or et de sodium*, Thèse de Lyon, 20 décembre 1926).

dans les troubles cachectiques fébriles, chez jeunes femmes sujettes à des tuberculoses congestives.

Nous sommes loin aujourd'hui de cette époque à laquelle un étudiant en médecine se voyait traité de « misérable » parce qu'il avait eu l'audace de choisir pour sujet de thèse « l'Or dans la tuberculose pulmonaire ». Et « cet or si puissant dans le monde » est entré dans la thérapeutique, bien qu'en 1891, le Professeur Soulier, parlant de l'or, écrivait: « longtemps encore les dentistes en useront plus que nous ».

CHAPITRE IV

Méthode pour déceler l'or et le doser dans les milieux organiques

Nous voulons, dans ce chapitre, étudier les principaux moyens utilisés pour doser l'or et passer en revue les méthodes différentes employées par ceux qui ont contribué au développement de nos connaissances sur le métabolisme des sels d'or.

Les unes ont trait simplement à la caractérisation du métal, les autres concernent son dosage.

Caractérisation de l'or

MÉTHODE DE COQUOIN: La substance est minéralisée par une poudre nitratée, composée d'une partie de NO^3Na et de trois parties de CO^3Na^2 . Le début de l'opération étant conduit avec précaution, on chauffe énergiquement jusqu'à fusion complète et destruction de la matière organique. On laisse refroidir complète-

ment, puis on reprend par une quantité suffisante de HCl concentré et à chaud (trois ou quatre fois). Les nitrites et nitrates sont transformés en chlorures. On évapore HCl et calcine très fortement cinq à six minutes en brassant la masse qui, refroidie, est colorée en violet tendre. Cette coloration n'est pas toujours sensible, aussi faut-il dissoudre le contenu de la capsule dans une quantité d'eau distillée nécessaire et recueillir par filtration, sur un creuset d'alundum, le précipité d'or métallique. Le laver à l'eau distillée, puis le dissoudre dans une petite quantité d'eau de chlore ou d'eau de brome. Enfin, évaporer la solution obtenue dans une très petite capsule de porcelaine en calcinant quelques instants.

En présence d'or la capsule présente une coloration violette très nette, visible encore pour 1/100 de milligramme de métal quand l'évaporation est effectuée sur une surface voisine de 0 cm² 5.

2° MÉTHODE DE GALLINAL, DÉTERMINATION MICRO-HISTOCHIMIQUE: Reprendre le résidu précédent par une petite quantité d'eau de chlore, ajouter 2 à 3 gouttes HCl. Evaporer à l'étuve à 100-105°, ajouter à ce résidu jaune:

1 goutte d'eau

1 toute petite goutte d'acide acétique

1 goutte de solution d'antipyrine au 1/10°

après deux à trois minutes, examiner au microscope les cristaux de chloroaurate d'antipyrine, aiguilles jaune serin à ramifications latérales, accolées par 4 à la base. On peut ainsi déceler 1/100 de milligramme d'or.

Méthodes de dosage

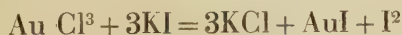
1° MÉTHODE DE E. ET J. KEIDING : Après incinération de la substance organique, purification et dissolution du résidu, alcalinisation du milieu et addition de sulfate de magnésie, il se produit, en présence d'eau oxygénée, une coloration qui varie suivant la teneur en or de la substance examinée.

Cette méthode permet de déceler l'or à la dose de 0 mgr. 001.

2° MÉTHODE DE Sv. LOMHOLDT (ÉLECTROLYTIQUE) : Les matières organiques sont brûlées avec NO^3H fumant et les cendres dissoutes dans l'eau régale diluée. On porte la liqueur à l'ébullition et alcalinisée faiblement avec de l'ammoniaque, on y ajoute 0 gr. 75 de KNC, on étend à 75 cc. et on électrolyse sous 4 volts avec des cathodes de platine (de 2 cm^2 et de 70 mgr.), finalement on pèse (il faut, sous peine d'erreur, éviter la production de noir de platine).

3° MÉTHODE EMPLOYÉE PAR HARALD HANSBORG : Le principe de la méthode est un titrage iodométrique indiqué par Peterson et mis au point par Gooch et Morley. La méthode a été contrôlée avec succès par Ralph Mexson plus tard.

La réaction chimique qui s'effectue est la suivante:



L'iode libéré de l'iodure de potassium est ensuite dosé par une solution titrée d'hyposulfite de soude.

Pour pouvoir faire un titrage exact, il est nécessaire d'avoir l'or sous forme de chlorure (AuCl^3) et d'éliminer tous les produits susceptibles de décomposer l'iodure au cours du dosage.

Le procédé utilisé par Hansborg est des plus complexe et nécessite une technique parfaite pour obtenir des résultats rigoureux. Hansborg prend 25 à 50 grammes soit d'urine, soit de fèces ou de liquide pleural... La substance est desséchée dans un capsule de porcelaine, portée ensuite une heure à l'étuve (160°) et carbonisée au-dessus d'une petite flamme.

La masse, refroidie, doit être pulvérisée avec un pilon, broyée avec de l'eau et carbonisée à nouveau. Les cendres, refroidies, sont délayées avec de l'eau additionnée de 0,5 à 1 cc. d'eau régale.

Cette masse est ensuite soumise à la dessiccation et exposée ensuite avec précaution à la chaleur. Si cela est nécessaire, le traitement doit être renouvelé.

Les cendres, débarrassées du carbone, sont dissoutes dans 100 cc. d'eau, 3 cc. d'eau régale et soumises à l'évaporation jusqu'à ce qu'on obtienne une masse saline humide; puis on chasse NO^3H par additions successives de HCl .

La seconde partie de cette technique est celle que nous avons employée dans la méthode d'Halsberg.

4° MÉTHODE D'HALSBERG (employée pour nos recherches personnelles): Consiste à dessécher la substance, puis à la calciner avec du nitrate d'ammoniaque. Le résidu est repris avec un peu d'eau et 1/2 à 1 cc. d'eau régale. L'évaporer à sec, le chauffer avec précaution

jusqu'à incandescence. Cette opération est répétée s'il y a lieu.

Le résidu est alors repris par 10 cc. d'eau et 10 cc. d'eau régale. On évapore alors à sec au bain-marie, l'acide azotique est chassé par additions répétées d'HCl et évaporation.

C'est alors que la seconde partie de la méthode est abordée pour doser l'or.

On dissout le résidu dans 100 cc. d'eau et 1 cc. de HCl. Recueillir le tout dans un Erlenmeyer de 100 cc. en le faisant passer avec 2 cc. d'eau. Ajouter 3 gouttes d'hypochlorite de chaux à 10 % et du carbonate de lithine à 4 % jusqu'à alcalinisation. Faire bouillir, laisser refroidir et filtrer. Laver avec deux fois 7 cc. d'eau, ajouter 3 gouttes d'hypochlorite de chaux et aciduler avec HCl; faire bouillir à nouveau, laisser refroidir. On ajoute enfin 2 cc. d'une solution d'iodure de potassium à 5 % et 3 gouttes d'empois d'amidon à 1 %.

Le dosage se fait au moyen d'une solution d'hypo-sulfite de soude au titre $N/200$ (1).

(1) Halsberg-Schweizerische Apoteker Zeitung, 28 nov. 1925.

CHAPITRE V

L'élimination et l'absorption de l'hyposulfite double d'or et de sodium

Möllgaard étudia surtout les sels d'or du point de vue expérimental mais négligea cependant une question fort intéressante, celle de leur élimination. L'étude du métabolisme de ces sels attira l'attention d'éminents auteurs tels que: Sv. Lomholdt, Cluskey, Eichelberger, Hansborg, Frandsen et Coquoin, lesquels ne tardèrent pas à énoncer les principes généraux de cette excrétion d'autant plus fondés que leurs méthodes employées étaient différentes.

Sv. Lomholdt dosa l'or éliminé par les reins et l'intestin par la méthode électrolytique, étudiée précédemment. Ses travaux, résumés, nous montrent chez l'homme que l'élimination est des deux tiers pour l'urine et de un tiers pour les fèces. Les sujets sains ayant reçu une seule injection de sanocrysine, l'élimination est maximum le premier jour pour tomber de moitié dès la seconde journée.

Pendant quatorze jours, Sv. Lomholdt a pu doser l'or dans l'urine et les fèces chez deux individus dont les dosages sont recueillis dans les tableaux ci-dessous :

élimination chez 2 hommes ayant reçu une seule injection							
homme dose reçue : 180 mmgr. d'or				homme dose reçue : 150 mmgr. d'or			
volumes d'urine		mmgr. or dosés		volumes d'urine		mmgr. or dosés	
		urines	fèces			urines	fèces
1 ^{er} jour	1 ^{re} h.... 70 cc.	1,60	0	8 ^h cc.	2,67	0	
	3 heures 120 —	0,45	»	130 —	2,03	»	
	9 heures 320 —	0,25	»	120 —	0,46	»	
	9 heures 570 —	0,92	»	260 —	0,70	»	
	1 heure. 450 —	2,38	0	1100 —	1,21	2,06	
	soit.....	5,60			7,07		
2 ^e jour.... 1000 cc.		2,63	0,20	2 ^e jour.... 1500 cc.		2,93	»
3 ^e — 800 —		3,29	1,78	3 ^e — 1250 —		2,53	2,02
4 ^e — 1500 —		2,43	1,39	4 ^e — 1500 —		1,42	2,30
5 ^e — 1000 —		1,88	2,47	5 ^e — 1150 —		1,62	»
6 ^e — 700 —		1,55	0,65	6 ^e — 1000 —		2,69	»
7 ^e — 400 —		1,26	1,59	7 ^e — 1200 —		1,60	3,33
8 ^e — 700 —		0,79	0	8 ^e — 1500 —		1,47	2,03
14 ^e —		0	0	14 ^e —		0,70	0,53

Cluskey conclut, d'après ses recherches, que 30 minutes après l'injection, l'or s'élimine par les urines et que « l'horaire est peu différent suivant la voie ». L'élimination est très intense le premier jour et surtout dans les premières heures; pendant une semaine, il est facile de la noter et de la suivre pendant un mois environ.

A Copenhague, Harold Hansborg, de son côté, travaillait sur la question. De ses remarquables travaux, nous retiendrons que l'élimination est assez variable suivant le mode de traitement et suivant les sujets. En particulier, affirme-t-il, cette élimination est très lente. En effet, plusieurs mois après la dernière injection, certains de ses malades ont rejeté de l'or. Ainsi, des malades ayant reçu respectivement des doses différentes d'or, au cours de leur traitement, soit :

4 gr. 207, 5 gr. 049, 4 gr. 301, 4 gr. 675, ont éliminé respectivement par les urines et les fèces :

URINES	0 mmgr. 29	0 mmgr. 92	0 mmgr. 60	0 mmgr. 28
FÈCES		0 mmgr. 05	0 mmgr. 03	0 mmgr. 10
	1 mois $\frac{1}{2}$	1 mois $\frac{3}{4}$	3 mois $\frac{1}{2}$	8 mois $\frac{1}{2}$
	} <i>Après la dernière injection</i>			

Toujours d'après le même auteur, l'or introduit dans l'organisme, directement dans le sang, ne tarde pas à le quitter.

« Dix minutes après l'injection, plus du tiers a déjà disparu, soit 40 %.

« Après 24 heures, 80 % de l'or s'est diffusé à travers les parois des capillaires.

« De plus, dit-il, l'élimination de l'or *n'augmente pas d'une façon régulière avec le nombre des injections*. Par exemple, après la sixième injection, elle dépasse celle qui suit la septième, bien que la concentration dans le sang augmente avec chaque nouvelle injection. »

Enfin, la quantité d'or éliminée par le tube digestif est évaluée par Hansborg à 15 à 25 % de la quantité excrétée par l'urine.

Sur dix phtisiques de la section du Professeur Faber à l'hôpital de l'Etat (Danemark), Frandsen étudiait cette élimination de la sanocrysine à peu près à la même époque. D'après lui: les reins excrètent 25 % de la quantité introduite, ce qui montre que les 75 % restants doivent être éliminés par l'intestin ou déposés dans l'organisme.

Dès la première semaine, il constata: 1° qu'après la première injection, la plus grosse partie de l'or est éliminée; 2° que cette excrétion atteint un maximum le premier jour pour diminuer régulièrement.

Pendant 25 jours, il mesura les quantités éliminées et montra qu'il doit circuler dans l'organisme pendant le même temps des combinaisons auriques, lesquelles vont diminuant à peu près dans la mesure où on les constate dans les analyses d'urines.

Frandsen nous confirme aussi que lorsque l'injection a lieu avec un intervalle de six jours, il n'y a pas « d'accumulation des combinaisons auriques circulant dans le sang, car l'élimination de l'or, dans les intervalles d'injection à injection, demeure inchangée » et, de plus, on maintient l'organisme sous l'influence de l'or, attendu qu'il y aura toujours en circulation des quantités non négligeables de combinaisons auriques.

Avec Frandsen, si nous faisons le total des quantités d'or que les divers patients ont éliminées dans

le même laps de temps (3 jours), après la première injection (de 0 gr. 50 sanocrysine), nous constatons que 10 % de la dose administrée peut être éliminée et que les sujets sains retiennent moins d'or que les phthisiques. D'où l'hypothèse émise: l'or doit se fixer sur les organes tuberculeux.

D'après Coquoin. « le passage de l'or dans l'urine s'effectue avec la plus grande rapidité et dix minutes après l'injection intra-veineuse de 0 gr. 25 du produit, on peut y déceler des traces sensibles du métal. Cinq semaines après la réaction de Coquoin (caractérisation de l'or) est encore positive.

Pour cet auteur, quarante-huit heures après une injection on peut déceler dans le sang des traces d'or d'ailleurs très faibles.

L'élimination a été étudiée sur des chiens par Cluskey et Eichelberger et les pourcentages d'or retrouvés dans l'urine ont été:

55,9 %	61,03	61,55	après une 1 ^{re} inj. de 20 mmgr.	} par kg. d'animal
63,5 %	62,49	57,55	après une 2 ^e inj. de 30 mmgr.	
68,2 %	45,50	63,49	après une 3 ^e inj. de 40 mmgr.	
Pour chien I	chien II	chien III		

Notre confrère, Mlle Julliard, dans une thèse sur « l'Allochrysine » a expérimenté sur un chien le produit Lumière. Pour les trois premiers jours, 28 % de la quantité injectée, a été éliminée et au total 62 % ont été retrouvés dans la quinzaine. Quant à ses recherches sur les cobayes, l'élimination fut de 97,24 % pour l'un et de 98,40 % pour le second (ces deux ani-

maux avaient reçu des doses différentes d'allochry-sine).

Nous venons de condenser les nombreuses recherches faites sur l'élimination des sels d'or ; à cette étude nous associerons celle de l'absorption dont les travaux moins abondants sont aussi remarquables.

Hansborg, le 21 mai 1925, présentait un travail impressionnant à l'assemblée des médecins danois, dans lequel il faisait part de ses travaux et décrivait le tableau de la distribution de l'or dans l'organisme et montra que celui-ci se fixait dans tous les organes (foie, reins, poumons, rate, intestins) et que le liquide pleural, les muscles, la peau et les os le retenaient en quantités dosables.

En particulier, il est à noter que, dans le liquide pleural, Hansborg retrouve 1 mgr 2 d'or p. 100 cc., c'est-à-dire $\frac{1}{3}$ de plus que dans le sang et cela après une cinquième injection. De même, Coquoin décèle les traces d'or dans la salive.

L'étude de l'élimination ébauchée par Lomholdt, Cluskey et Eichelberger, confirmée par Hansborg et Frandsen, n'était-il pas naturel que ces auteurs s'intéressent à l'absorption des sels d'or ? C'est pourquoi la plupart d'entre eux apportèrent quelques travaux auxquels s'ajoutèrent ceux de M. Sarvonnat.

D'après Lomholdt, la quantité d'or accumulée dans les reins, serait évaluée à 6 % de la quantité injectée, tandis que le foie n'absorberait que la moitié de ce que retiendrait un rein (expériences faites sur lapins). Quant aux poumons et au cœur, ceux-ci ne fixeraient que des traces insignifiantes.

Harald Hansborg, dans le service du Docteur Secher (Copenhague) a dosé l'or dans les organes de malades décédés. Chez un enfant dont la mort est survenue quatre jours après la dernière injection, et qui avait reçu 0 gr. 0748 d'or, il a retrouvé :

0 mgr. 96 d'or dans les reins, soit 1,30 % de la quantité introduite ;

0 mgr. 35 d'or dans la rate, soit 0,50 % de la quantité introduite.

Nous nous permettons de reproduire le tableau d'Hansborg, lequel condense ses recherches sur la fixation de l'or dans l'organisme de malades décédés. C'est un travail remarquable des plus intéressants puisqu'il concerne l'homme.

Les malades en traitement, morts avant ou après la fin du traitement, ont retenu l'or administré pendant plusieurs mois d'une façon variable (15 %, 19 % à 36 % de la quantité injectée). Le tableau ci-dessous montre la répartition de l'or dans les divers organes.

	F. J. B. 30 ans. poids 56 kgs reçu en tout 0 gr. 985 or mort 48 h. après dernière injection	H. O. G. 21 ans. poids 54 kgs 4 reçu en tout 3 gr. 646 or mort 1 mois après dernière injection	H. A. H. 19 ans. poids 73 kgs reçu en tout 5 gr. 049 or mort 3 mois après dernière injection	H. P. N. 25 ans. poids 47 kgs reçu en tout 4 gr. 301 or mort 8 mois 1/2 après dern. inject.					
sang	4300 gr.	1,1	47,3	5,1					
liq. pleural.									
poumons...	1310 gr.	2,7	35,4	3,8					
cœur	260	2,1	5,5	0,6					
oie	1670	3,3	55,1	5,9					
bile	20	traces							
		< 0,05							
rate	240	3,5	8,4	0,9					
reins	340	26,0	88,4	9,5					
muscles	22,400	1,5	336	35,9					
peau									
moelle des os.									
ventricules.									
intestin grêle	645 cm.		7,1	1,3					
gros intestin.	150 cm.		5,3						
TOTAL....			588,5	62,9					
		mmgr.	teneur	%	mmgr.	teneur	%	mmgr.	%
		or	totale en	de l'or	or	totale en	de l'or	total	de l'or
		pour	mmgr.	adminis-	pour	mmgr.	adminis-	mmgr.	adminis-
		100 gr.		tré	100 gr.		tré	100 gr.	tré
		d'organes			d'organes			d'organes	

Des expériences entreprises sur des animaux ont montré à Hansborg que les quantités retrouvées dans les principaux viscères sont très élevées.

Ainsi, chez un cobaye de 400 gr., ayant reçu 0 gr. 016 de sanocrysine, soit 0 gr. 00598 d'or, et mort 48 heures après l'injection, Hansborg a dosé :

0 mgr. 12 d'or soit	2 %	de la quantité injectée dans les	poumons
0 mgr. 79 —	12 %	— — —	reins
0 mgr. 56 —	9 %	— — —	foie
0 mgr. 90 —	15 %	— — —	l'intestin
Soit 38 % de la quantité totale injectée			

Chez un second cobaye du poids de 300 gr., ayant reçu 0 gr. 00440 d'or et sacrifié cinq mois après la dernière injection, Hansborg retrouvait encore : 0 mgr. 03 d'or dans les organes de la poitrine et du ventre.

Pour un lapin mort neuf jours après une injection de 0 gr. 0375, Lomholdt, dosant l'or dans les organes principaux, a fourni les résultats suivants :

POUMONS: traces

REINS: 1 mgr. 6, soit 4,3 %

FOIE: 0 mgr. 39, soit 1,1 %

INTESTIN + CONTENU 3,2, soit 8,6 %

14 % de la quantité
injectée.

Pour deux autres lapins morts dans les mêmes conditions, ayant reçu respectivement des doses voisines de (37 mgr. 50 et 26 mgr. 25), il a encore retrouvé:

Pour le lapin II (37 mmgr. 5) Pour le lapin III (26 mmgr. 25)

POUMONS: traces traces

FOIE: 0 mgr. 57, soit 1,5 % 0,32 1,2 %

REINS: 2 mgr. 01. soit 5,3 % 1,15 4,3 %

de la quantité injectée.

Parmi les travaux plus récents, nous citerons ceux de M. le Docteur Sarvonnat, dont les résultats sont condensés dans la thèse de J. Rollin. L'or, d'après l'auteur, se retrouve surtout au niveau des reins; les poumons, les muscles et le foie en particulier en fixant des quantités appréciables.

En 1926, Madsen et Morch ont voulu savoir: si le tissu tuberculeux retient l'or ou si rien de semblable n'a lieu. En effet, nous constatons, disent-ils, d'une de nos expériences (dosages exécutés par E. Keiding) que les poumons d'animaux tuberculeux, malgré le traitement au sel d'or, contiennent plus d'or que les poumons exempts de tuberculose provenant d'animaux traités avec les mêmes doses ou des doses plus grandes de sanocrysine. Le tableau ci-dessous confirme les résultats des auteurs danois.

lapins	tuberculose	10 doses de sanocrysine	poids des poumons desséchés	POUMONS	
				or en mmgr.	mmgr. or pour 100 gr. de substance
N° 111	—	2 ctgr. p. k.	1,85	0,10	5,4
N° 112	—	—	1,35	0,05	3,7
N° 123	—	—	1,65	0,05	3,0
N° 124	—	—	1,70	0,05	3,9
N° 130	—	1,5 par kg.	1,55	0,05	3,2
N° 108	+	—	3,20	0,30	9,4
N° 128	+	—	3,45	0,40	11,3
N° 129	+	—	3,20	0,30	9,4

En 1925 et 1926, Cluskey et Eichelberger publiaient les pourcentages d'or retrouvés dans les organes de chiens normaux et de chiens tuberculeux.

Il résulte de leurs travaux que la rate fixe des quantités appréciables d'or, autant que les poumons et souvent en plus grande quantité.

Si nous résumons les connaissances acquises sur la question de l'élimination et de l'absorption des sels d'or, nous voyons que :

1° L'élimination par l'urine et les fèces est très lente et peut durer des mois. Très forte dans les vingt-quatre heures après l'injection, elle diminue sensiblement les jours qui suivent, mais cette régularité n'existe pas pour le tube digestif pour lequel l'élimination est plus variable.

2° L'élimination demeure inchangée si l'on a soin de maintenir à six jours les intervalles d'injection à injection et l'organisme est toujours sous l'influence des mêmes concentrations dans le sang.

3° L'or se fixe d'une façon élective sur les viscères. D'après Hansborg, il y aurait une fixation chronologique : « si la mort survient précocement, ce sont les reins qui en contiennent la plus grande partie ; si elle arrive après la dernière injection, la rétention dans le foie et la rate est très élevée. De toute façon, les reins en retiennent davantage que les autres organes. »

Chez des malades décédés, les seules recherches entreprises ont montré que quarante-huit heures après la dernière injection, 62 % de l'or total injecté ont été retrouvés. La mort, survenue plusieurs mois après la dernière injection, des quantités variant de 15 à 36 % se sont fixées dans l'organisme.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE VI

Recherches personnelles

I

La première partie de nos essais personnels est consacrée à l'étude de l'élimination de l'or en nous inspirant d'un travail de M. A. Lumière et de Mlle Juillard sur l'élimination et l'absorption de l'Allochrysine.

Nous avons voulu :

1° *Déterminer le temps* pendant lequel l'or est véhiculé dans le sang, après une injection de sel, avant qu'il soit éliminé par les émonctoirs principaux (reins, intestins) ou absorbé par les divers organes (poumons, foie, reins, rate).

Nos recherches ont porté sur la crisalbine de la Maison Rhône-Poulenc.

A cet effet, nous avons injecté à des cobayes cet hyposulfite double d'or et de sodium (injection hypodermique) à des doses normales, soit 0 gr. 10 par kg. d'animal.

Pour caractériser l'or nous avons employé la méthode de Coquoin et nous avons pu déceler l'or jusqu'au sixième jour compris, après l'injection.

La réaction devient négative au septième jour.

2° *Doser l'or*, lequel séjourne dans le sang vingt-quatre heures après l'injection. Pour cela, nous avons prélevé quelques centimètres cubes de sang par ponction cardiaque, et employé pour doser le métal la méthode d'Halsberg.

Nos cobayes soumis à une injection de crisalbine ont reçu des doses de 18 mgr. 72 d'or.

Pour un premier cobaye de 650 gr., nous avons retrouvé dans 8 cc. de sang obtenus 24 heures après l'injection, par ponction cardiaque, 1 mgr. 72 d'or, ce qui nous donne d'après le rapport 1/30 pour le cobaye :

$$\begin{array}{l} \text{Poids total du sang} \\ (1) \frac{\quad}{\text{Poids somatique}} = \frac{1}{30} \text{ 21 gr. 65 de sang.} \\ 1,03 \times 21,65 \\ \hline 8 \end{array} = 2 \text{ mgr. 78 d'or.}$$

La dose injectée était de 18 mgr. 72.

Donc, 15 mgr. 94 disparaissent du sang dans les 24 heures, c'est-à-dire 86 % de l'or ont été éliminés ou absorbés par les organes.

(1) Les remèdes galéniques (cobaye), par M. le Dr Joanin.

Pour un second cobaye : Injection de 0,05 de crisalbine = 18 mgr 72 d'or.

Prise de sang par ponction cardiaque : 4 cc. Poids, 650 grammes.

Retrouvé dans ces 4 cc. de sang, 0 mgr. 7 d'or.

Poids du sang : 21,65 gr., ce qui fait 3 mgr. 71 d'or retrouvé.

Dans les 24 heures, 79 % de l'or ont été éliminés ou absorbés.

3° Caractériser l'or après centrifugation du sang :

Après avoir recueilli le sang dans du sérum citraté, nous avons essayé de caractériser l'or par la méthode de Coquoin.

Dans les deux parties :

Culot globulaire : la réaction a été négative.

Plasma : la réaction a été positive.

Il résulte de ces premiers essais :

1° L'or injecté circule dans le sang, pendant un temps déterminé : 6 à 7 jours.

2° Après 24 heures, au moins 80 % de l'or ont été soit éliminé, soit absorbé.

3° L'or se trouve dissout dans le milieu plasmatique.

II

Elimination chez les malades

Des malades n'ayant jamais reçu d'or et entrant dans le service de Sainte-Eugénie (Docteur Dufourt), nous ont procuré l'occasion d'étudier l'élimination de l'or après une première injection de faible dose.

Nous avons dosé cette élimination dans les premières heures après l'injection. Les dosages effectués nous ont donné les résultats suivants :

Malade IV. — Mlle A..., P III.

Injection de 0,05 crisalbine, 18 mmgr. 72 d'or.

	Vol. d'urine	Or en mmgr.
Elimination dans la 1 ^{re} heure.	68 cc.	0,7
— — 2 ^e —	56 cc.	0,4
— — 3 ^e —	62 cc.	0,5
	Soit	1,6

Malade V. — Mlle B..., P III.

Injection 18 mmgr. 72 d'or.

	Vol. d'urine	Or en mmgr.
Elimination dans la 1 ^{re} heure.	62 cc.	1,2
— — 2 ^e —	59 cc.	0,4
— — 3 ^e —	38 cc.	0,1
	Soit	1,7

Malade VI. — Mlle L..., P III.

Injection de 0,05, 18 mmgr. 72 d'or.

	Vol. d'urine	Or en mmgr.
Elimination dans la 1 ^{re} heure.	66 cc.	1,5
— — 2 ^e et 3 ^e h.	134 cc.	0,9
	Soit	2,4

Malade VII. — Mlle La..., P III.

Injection 0,05, 18 mmgr. 72 d'or.

	Vol. d'urine	Or en mmgr.
Elimination dans la 1 ^{re} heure	60 cc.	0,7

Malade VIII. — Mlle P..., P III.

Injection 0,05, 18 mmgr. 72 d'or.

	Vol. d'urine	Or en mmgr.
Elimination dans la 1 ^{re} heure.	98 cc.	0,7
de la 2 ^e à la 24 ^e heure.....	1460 cc.	3,3
	Soit	<u>4</u>

Malade IX. — M. B..., P I.

Injection de 0,05 de crisalbine, 18 mmgr. 72 d'or.

	Vol. d'urine	Or en mmgr.
Elimination dans la 1 ^{re} heure.	62 cc.	1,1
— — 2 ^e —	66 cc.	0,5
— — 3 ^e —	78 cc.	0,2
de la 4 ^e à la 24 ^e heure.....	850 cc.	1,8
Elimination totale.	Soit	<u>3,6</u>
<i>dans les 24 heures.</i>		

Pour cette malade, nous avons continué à doser l'or éliminé les jours suivants :

Le deuxième jour.....	Vol. 850 cc.	3 mgr. 4
Le troisième jour.....	Vol. 700 cc.	2 mgr. 8
	Soit	<u>9 mgr. 8</u>

Dans les trois premiers jours, nous avons recueilli les fèces et y avons dosé : 1 mgr. d'or.

MALADES AYANT REÇU DES SELS D'OR ET TOUJOURS EN TRAITEMENT

Malade I. — M. G..., P I.

(En traitement). Dosage de l'or après une injection de 0 gr. 45 de crisalbine.

	Vol. d'urine	Or en mmgr.
Elimination des 3 premières heures.	60 cc.	2,26

Malade II. — Mlle D..., P 5.

Injection de 0 gr. 25 de crisalbine (en traitement).

	Vol. d'urine	Or en mmgr.
Elimination dans les 24 heures.	900 cc.	4,8

Malade III. — M. M..., P. 4.

Dose de crisalbine reçue 2 gr. 50 = 936 mmgr. 25 or.

Dernière injection de 0 gr. 50 = 187 mmgr. 25 or.

	Vol. d'urine	Or en mmgr.
Elimination du 1 ^{er} jour....	1400 cc.	16,2
— 2 ^e jour....	1125 cc.	13
— 3 ^e jour....	1830 cc.	13
— 4 ^e jour....	1200 cc.	12
— 5 ^e jour....	1260 cc.	10,2
— 6 ^e jour....	940 cc.	10
		74,4

Soit 39 % dans la semaine de la quantité injectée.

Nous avons recueilli les fèces de cette malade, du premier au quatrième jour, et y avons dosé 3 mgr. 1 d'or.

RECHERCHE DE L'OR DANS LES URINES D'UNE MALADE QUI AVAIT EU DES ACCIDENTS AU COURS DU TRAITEMENT (EXANTHÈME).

Malade PH — Malade X

En 34 jours, cette malade avait reçu 0 gr. 75 de crisalbine, soit 280 mgr. 87 d'or.

Le traitement a cessé par suite d'accidents (albumine, exanthème, etc...). Nous avons recherché l'or dans les urines de cette malade :

15 jours après la dernière injection	la réaction
18 — — — —	de Coquoin
23 — — — —	a été
26 — — — —	positive

A la 4^e semaine, la réaction fut négative et la malade ne rejetait plus d'or.

Dans les desquamations, nous avons recherché à déceler l'or 19 jours après la dernière injection, mais notre recherche a été *négative*.

TABLEAU RÉCAPITULATIF

	malades recevant leur première injection						malades en traitement		
Malades	VII	IV	V	VI	VIII	Malades	I	II	III
Or en mmgr..	0,7	1,6	1,7	2,4	4	Or en mmgr..	2,26	4,8	74,4
Elim. dans les.	1 ^{re} heure	3 heures	3 heures	3 heures	24 heures	Elim. dans les	3 heures	24 heures	144 heures
Quant. moyen. d'or éliminée par heure...	mmgr. 0,7	mmgr. 0,53	mmgr. 0,56	mmgr. 0,8	mmgr. 0,16	Quant. moyen. d'or éliminée par heure...	mmgr. 0,75	mmgr. 0,20	mmgr. 0,51
Volume d'urine émise	cc. 60	cc. 186	cc. 159	cc. 200	cc. 155	Volume d'urine émise	cc. 60	cc. 900	cc. 7755
Quant. moyen. d'or éliminée pour cc.....	mmgr. 1,3	mmgr. 0,86	mmgr. 1,06	mmgr. 1,2	mmgr. 0,25	Quant. moyenn. d'or éliminée pour cc.....	mmgr. 3,76	mmgr. 0,53	mmgr. 0,95
Dose de crisal- bine injectée	gr. 0,06	gr. 1,05	gr. 0,05	gr. 0,05	gr. 0,05	Dose de crisal- bine injectée	gr. 0,45	gr. 0,25	gr. 0,50

Rapportant les teneurs obtenues pour les malades en traitement, à la dose injectée 0 gr. 05, nous obtenons pour comparaison le tableau suivant :

Malades	II	I	III	Malades	VII	IV	V	VI	VIII
	gr.	gr.	gr.						
Dose reçue....	0,25	0,45	0,50	Dose reçue....	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Coefficient de division	5	9	10	Coefficient de division	1	1	1	1	1
Quant. moyen. d'or éliminée par heure ...	mmgr. 0,04	mmgr. 0,08	mmgr. 0,05	Quant. moyen. d'or éliminée par heure ..	0,7	0,53	0,56	0,8	0,16
Rapportée à la dose de 0 gr. 05 et quantité moyenned'or éliminée par 100 cc.....	mmgr. 0,10	mmgr. 0,41	mmgr. 0,09	Rapportée à la dose de 0 gr. 05 et quantité moyenned'or éliminée par 100 cc	1,3	0,86	1,06	1,2	0,25
dans les..... après inject.	24 heures	3 heures	144 heures	dans les..... après inject.	1 ^{re} heure	3 heures	3 heures	3 heures	24 heures
	malades en traitement				malades recevant leur première injection de faible dose				

III

Absorption de l'or

La troisième partie de nos recherches a été consacrée à l'étude de l'absorption de l'or.

Nous avons voulu confirmer l'expérience de Madsen et Morch, laquelle montrait que des poumons d'animaux tuberculeux avaient retenu beaucoup plus d'or que les poumons d'animaux exempts de tuberculose.

Dans ce but, nous avons tuberculisé plusieurs cobayes (27-3-31). Dix-huit jours plus tard, nous leur avons fait subir un traitement à la crisalbine, en même temps que des animaux témoins recevaient les mêmes doses de produit Rhône-Poulenc.

Au fur et à mesure qu'un animal tuberculisé mourait, nous sacrifions son animal témoin. Ainsi nous avons injecté à nos animaux des doses croissantes :

0 gr. 01, 0 gr. 02, 0 gr. 03, 0 gr. 04 sans cependant dépasser cette dernière quantité.

Absorption des sels d'or

FOIES

COBAYES TUBERCULISÉS

	1	2	3	4	5
Or total injecté en mmgr.	37,45	37,45	52,43	67,41	67,41
FOIE :					
Poids en gr.	31,5	25	32,5	29,5	36
Or en mmgr.	1,63	1,48	2,3	0,65	0,75
Or retrouvé % de la quantité injectée	4,08	3,9	4,36	0,96	1,11
	morts tuberculeux malgré sels d'or			sacrifiés ayant résisté à tuberculose	

COBAYES TÉMOINS

	6	7	8	9
Or total injecté en mmgr.	37,45	52,43	67,41	67,41
FOIE :				
Poids en gr.	29,5	26,5	31,5	23
Or en mmgr.	0,65	0,72	0,85	0,64
Or retrouvé % de la quantité injectée	1,73	1,37	1,26	0,94
		sacrifiés		

D'après les tableaux ci-dessus, condensant nos résultats de dosages : nous voyons que les *foies* des animaux tuberculeux (1, 2, 3) *ont fixé de 3 à 4 fois plus d'or* que les organes d'animaux sains et que ceux des animaux ayant résisté à la tuberculose.

OBSERVATIONS GÉNÉRALES :

a) Sur nos *cinq cobayes tuberculisés*, deux ont résisté à la tuberculose.

b) Les organes des animaux morts laissaient apparaître des lésions tuberculeuses, en particulier nombreuses pour les animaux n° 1 et n° 3 et plus rares pour le cobaye n° 2.

Absorption des sels d'or

POUMONS

COBAYES TUBERCULISÉS

	1	2	3	4	5
Or total injecté en mmgr.	37,45	37,45	52,43	67,41	67,41
POUMONS :					
Poids en gr.	10,5	10	12	5	13,5
Or en mmgr.	0,62	0,43	0,8	0,3	0,62
Or retrouvé % de la quantité injectée	1,65	1,14	1,52	0,44	0,92
	morts tuberculeux		sacrifiés ayant résisté à la tuberculose		

COBAYES TÉMOINS

	6	7	8	9
Or total injecté en mmgr.	37,45	52,43	67,41	67,41
POUMONS :				
Poids en gr.	8,8	10,5	9	6
Or en mmgr.	0,19	0,3	0,47	0,29
Or retrouvé % de la quantité injectée	0,5	0,57	0,69	0,43
	sacrifiés			

Les 3 cobayes morts tuberculeux avaient leurs poumons très atteints. Le dosage de l'or dans leurs organes montre qu'ils ont fixé de 2 1/2 à 3 fois plus d'or que les poumons des cobayes témoins.

Le cobaye n° 4 fait exception, mais ses poumons n'étaient pas atteints. *Seuls son foie et sa rate* prouvaient qu'il avait été touché par la tuberculose.

Le cobaye n° 5, sacrifié, avait été aussi attaqué par la maladie et ses poumons étaient touchés.

D'où nous concluons que les poumons des animaux tuberculeux ont retenu davantage d'or que les poumons des animaux témoins.

Absorption des sels d'or

REINS

COBAYES TUBERCULISÉS

	1	2	3	4	5
Or total injecté en mmgr.	37,45	37,45	52,43	67,41	67,41
REINS :					
Poids en gr.	10,5	11	11	11,2	13,8
Or en mmgr.	1,4	1,24	1,01	1,15	1,20
Or retrouvé % de la quantité injectée	3,73	3,31	1,92	1,70	1,78
	morts tuberculeux			sacrifiés ayant résisté à la tuberculose	

COBAYES TÉMOINS

	6	7	8	9
Or total injecté en mmgr.	37,45	52,43	67,41	67,41
REINS :				
Poids en gr.	11	13	11	11
Or en mmgr.	0,48	0,82	1,26	1,15
Or retrouvé % de la quantité injectée	1,28	1,55	1,86	1,70
		sacrifiés		

Le cobaye n° 1 chez qui l'or a été retrouvé dans la plus forte proportion est mort 24 heures après la quatrième injection, ainsi que le cobaye n° 2.

Le cobaye n° 3 est mort 48 heures après la cinquième injection.

Quant aux animaux témoins ils ont été sacrifiés chaque fois qu'un animal tuberculeux mourrait.

Il résulte de ces expériences que la proportion dans les reins de cobayes 1 et 2 est peut-être due davantage à une élimination anormale occasionnée par le traitement non supporté plutôt qu'à la tuberculose, les reins n'étant pas atteints par la tuberculose comme les autres organes. Quant aux autres animaux la rétention est à peu près la même, ou à peu de chose près. Ces résultats pour les reins ne nous permettent pas de conclure comme précédemment pour les poumons et les foies.

Absorption des sels d'or

RATES

COBAYES TUBERCULISÉS

	1	2	3	4	5
Or total injecté en mmgr.	37,45	37,45	52,43	67,41	67,41
RATES :					
Poids en gr.	3,7	1,5	4,5	6,8	3,5
Or en mmgr.	0,6	0,2	0,19	0,24	0,3
Or retrouvé % de la quantité injectée	1,6	0,5	0,3	0,3	0,4
		morts tuberculeux		sacrifiés	

COBAYES TÉMOINS

	6	7	8	9
Or total injecté en mmgr.	37,45	52,43	67,41	67,41
RATES :				
Poids en gr.	1,7	1,15	0,55	0,7
Or en mmgr.	0,15	0,22	0,3	0,32
Or retrouvé % de la quantité injectée	0,4	0,4	0,4	0,4
		sacrifiés		

Les rates de nos animaux étaient très hypertrophiées, sauf pour les cobayes 8 et 9.

Au point de vue tuberculose, les rates des cobayes n^{os} 1, 2, 3, 4 et 5 présentaient des lésions tuberculeuses très apparentes en particulier pour le n^o 1.

Les teneurs semblent à peu près les mêmes pour tous nos animaux, exception faite pour le n^o 1. Celui-ci avait une rate certainement très tuberculeuse et était très hypertrophiée.

Les résultats ne nous permettent pas de conclure à une fixation d'or plus grande dans les rates de nos animaux tuberculeux.

Absorption des

COBAYES TUBERCULISÉS

	1	2	3	4	5
Or total injecté en mmgr.	37,45	37,45	52,43	67,41	67,41

FOIES :

Poids en gr.....	31,5	25	32,5	29,5	36
Or en mmgr.....	1,63	1,48	2,3	0,65	0,75
Or % retrouvé....	4,08	3,9	4,36	0,96	1,11

POUMONS :

Poids en gr.....	10,5	10	12	5	13,5
Or en mmgr.....	0,62	0,43	0,8	0,3	0,62
Or % retrouvé....	1,65	1,14	1,52	0,44	0,92

REINS :

Poids en gr.....	10,5	11	11	11,2	13,8
Or en mmgr.....	1,40	1,24	1,01	1,15	1,20
Or % retrouvé....	3,73	3,31	1,92	1,7	1,78

RATES :

Poids en gr.....	3,7	1,5	4,5	6,8	3,5
Or en mmgr.....	0,6	0,20	0,2	0,24	0,30
Or % retrouvé....	1,6	0,5	0,3	0,3	0,4

Or total en mmgr. 4 mmgr. 25 3 mmgr. 35 4 mmgr. 31 2 mmgr. 34 2 mmgr. 87

Et pourcentage re-
trouvé dans ces

4 organes —. 11,08 % 8,94 % 8,20 % 3,47 % 4,25 %

Organes les plus atteints au point de vue tuberculeuse	Foie + + +	Poum. + +	Foie + + +	Rate +	Poumons +
	Rate + + +	Foie + +	P. + + +	Foie +	Rate +
	P. + + +	Rate +	Rate +		
		morts			sacrifiés

sels d'or

COBAYES TÉMOINS

6	7	8	9
37,45	52,43	67,41	67,45

29,5	26,5	31,5	23
0,65	0,72	0,85	0,64
1,73	1,37	1,26	0,94

Nous avons trouvé 3 à 4 fois plus d'or dans les foies tuberculeux que dans les foies sains.

8,8	10,5	9	6
0,19	0,3	0,47	0,29
0,5	0,57	0,69	0,43

Les poumons des animaux atteints de tuberculose ont fixé au moins 2 fois plus d'or que les poumons de nos animaux témoins.

11	13	11	11
0,48	0,82	1,26	1,15
1,28	1,55	1,86	1,70

Chez aucun animal nous n'avons trouvé de lésions macroscopiques tuberculeuses.

1,7	1,15	0,55	0,70
0,15	0,22	0,3	0,32
0,4	0,4	0,4	0,4

Le cobaye n° 1 présentait seul à l'autopsie des lésions tuberculeuses importantes de la rate.

1 mmgr. 47 2 mmgr. 06 2 mmgr. 88 2 mmgr. 40

3,92 %	3,92 %	4,27 %	3,56 %
--------	--------	--------	--------

de la quantité injectée.
+++ : lésions tuberculeuses apparentes.
++ : lésions tuberculeuses moins nombreuses.
+ : quelques traces, ou lésions.

témoins

sacrifiés

CHAPITRE VII

Comparaison des travaux étrangers avec les résultats de nos recherches

Dans ce chapitre précédant nos conclusions, nous voulons comparer nos résultats à ceux des auteurs dont nous avons relaté les recherches au cours du chapitre destiné à l'étude de cette élimination et absorption.

Dans nos premiers essais de recherches concernant l'étude des conditions de l'or après une injection faite sur un cobaye, nous sommes d'accord avec tous les résultats donnés jusqu'à nos jours.

Nous trouvons l'or circulant dans le sang pendant six jours après la dernière injection, cependant Lomholdt a pu déceler des traces infimes d'or sept jours après la dernière injection.

Avec Mlle Juillard, nous concluons que la plus grosse partie disparaît du sang soit pour être éliminée, soit pour être absorbée par les organes et que cet or se trouve dissout dans le milieu plasmatique.

Nous estimons l'or disparu du sang à 80 % au minimum de la dose injectée (dans les 24 heures).

De nos recherches entreprises sur les malades à l'hôpital Sainte-Eugénie (service de M. le Docteur Dufourt) nous voyons que l'élimination des sels d'or est intense *dans les premières heures*. Nous l'avons dosé d'heure en heure et nos concentrations retrouvées montrent que la quantité éliminée pendant la première heure est maximum et dépasse généralement les quantités trouvées pendant les deuxième et troisième heures.

Si nous comparons les quantités dosées dans les urines de nos malades choisies avec celles des malades d'Hansborg et de Frandsen, nous les trouvons très élevées. Nos recherches ont porté sur des malades recevant leur première injection. Celles-ci ont éliminé toute proportion gardée, davantage que des malades traitées depuis longtemps par les sels d'or. Nous avons dressé les tableaux pour montrer combien nos malades, en traitement, éliminaient davantage d'or par heure et par 100 centimètres cubes d'urine pour avoir des points de repère.

Nous trouvons pour les quantités retrouvées dans les urines recueillies dans les premières heures après la dernière injection des teneurs variant de 0 mgr. 5 à 0 mgr. 8 par heure.

Un malade d'Hansborg en traitement a éliminé après une cinquième injection :

3,31 mmgr.	la 1 ^{re} heure après la 5 ^e injection
0,94	2 ^e — — — — —
0,18	3 ^e — — — — —

Celui-ci avait reçu au cours de ce traitement de fortes doses (4 gr. 5) en un mois.

1 ^{er} jour	0 gr. 50
3 ^e	— 1 gr.
7 ^e	— 1 —
12 ^e	— 1 —
31 ^e	— 1 —

soit 4 gr. 50 de sanocrysine à la cinquième injection.

En ce qui concerne l'absorption, nous avons voulu surtout vérifier l'hypothèse de Madsen et Morch, savoir si les organes d'animaux tuberculeux retenaient plus d'or que les organes d'animaux témoins.

Nos cobayes tuberculeux et témoins ayant subi, dans les mêmes conditions, le même traitement, les témoins ayant été sacrifiés en même temps que mouraient les tuberculeux, nous n'avions qu'à comparer les pourcentages d'or obtenus dans les différents organes.

Nos résultats nous ont permis de conclure à une rétention marquée dans les poumons et les foies de nos animaux tuberculeux et de confirmer l'hypothèse émise par Madsen et Morch. En effet :

Nos poumons tuberculeux ont fixé au moins 2 fois plus d'or que les poumons de nos cobayes témoins.

Nos foies tuberculeux ont fixé au moins 3 fois plus d'or que les foies de nos cobayes témoins.

Dressant le tableau des pourcentages obtenus dans les principaux viscères de nos cobayes sains, nous voyons des teneurs moyennes de :

1,64 %	de la quantité injectée	pour les reins
1,22 %	—	— le foie
0,59 %	—	— les poumons
0,31 %	—	— la rate

L'or s'accumule davantage sur les reins et le foie, ce qui confirme les travaux danois et ceux plus récents de M. le Docteur Sarvonnat.

Nous avons retrouvé des quantités importantes dans les poumons et la rate.

Lomholdt sur des lapins morts plusieurs jours après la dernière injection, a retrouvé des doses variant de 1,1 à 1,5 % de la quantité injectée pour le foie, de 4,3 à 5,3 % pour les reins, tandis que les poumons n'avaient retenu que des traces.

Dans les poumons d'un cobaye mort 48 heures après une faible dose, Hansborg a récupéré 2 % de la quantité injectée, et 38 % des 16 mgr. injectés (pour les poumons; foie, reins et intestins).

Conclusions

I. — Après une injection hypodermique d'hyposulfite double d'or et de sodium (Crisalbine, Rhône-Poulenc) au cobaye, vingt-quatre heures après, 80 % au minimum de la dose ont disparu du sang.

II. — Des traces d'or circulent dans le sang pendant six à sept jours après cette injection.

III. — Cet or se retrouve dans le milieu plasmatique et pas dans les éléments figurés.

IV. — Chez les malades tuberculeux, l'or passe dans l'urine très rapidement, l'élimination est très intense la première heure, puis diminue dans les heures qui suivent.

V. — A la première injection (0 gr. 05 crisalbine) de faible dose, les malades tuberculeux ont éliminé proportionnellement huit fois plus d'or que n'en ont rejeté d'autres malades en traitement et qui recevaient des doses plus élevées (0 gr. 45-0 gr. 50).

VI. — Dans un ordre décroissant, nous avons retrouvé l'or injecté en quantité appréciable dans :
les reins, le foie, les poumons et la rate.

VII. — La fixation de l'or chez les animaux morts tuberculeux a été deux fois plus élevée que chez nos animaux témoins.

VIII. — En particulier, cette augmentation est due aux quantités plus grandes retrouvées dans le foie et les poumons des animaux atteints de tuberculose.

IX. — Les reins et la rate de nos animaux tuberculisés ont des pourcentages d'or sensiblement équivalents à ceux de nos animaux témoins.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
Albert MOREL.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 7 Décembre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE

Bibliographie

ARLOING, DUFOURT, DEMONFAUCON. — Sur l'élimination et l'absorption des sels d'or. (C. R. de la Soc. Biol., 16 novembre 1931.)

CLUSKEY and EICHELBERGER (L.). — The effect of injection of sanocrysin on normal and tuberculous dogs. (Part I on normal dogs *Amer. Rev. of Tub.*, décembre 1925, vol. 12, N° 4, p. 329).

— (Part II on tuberculous dogs, *idem* novembre 1926, vol. 14, N° 5.)

COQUOIN (R.). — Recherche de l'or dans les milieux organiques. (C. R. de la Société de Biologie. (Tome 93, p. 584, 1925.)

GALLINAL. — Recherches avec la réaction micro-histochimique à l'or sur des organes de tuberculeux traité par la sanocrysine. *Zeitschrift*, 1927, p. 442-443.

HANSBORG (H.). — Excretion of Sanocrysin, 20 août 1925. *Analyse Br. Med. Journal Epitome*, 30 octobre 1925.

— Remarques sur les conditions de l'or pendant le traitement à la Sanocrysine. *Acta Med. Scand.*, 1927, p. 341-348.

HALSBERG. — *Schweizerische Apoteker Zeitung*. —
Méthode de dosage de l'or. (28 novembre 1925,
p. 717.)

HANBERG. — L'or comme médicament dans le passé.
(*Farmaceutisk Tidende*, 1930, p. 343.)

HANSBORG (Harold). — Untersuchungen über Zirkulation Ausscheidung und Ablagerung des goldes bei Sanocrysinbehandlung. *Acta tuber. Scand.*, 1925, vol. I, fasc. 3, p. 255.)

JUILLARD (Germaine). — Contribution à l'étude pharmacodynamique des dérivés métalliques du thiopropanol sulfonate de sodium. (*Thèse de doctorat pharmacie*, juin 1931.)

LEBEAU et COURTOIS. — *Traité de Pharmacie chimique*.

LOMHOLDT (Sv.). — Elektrolystik metode til Bestemmelse of smaa maengder guld (sanocrysin) i organist substans (*Ugeskrift f. Læger*, 6 août 1925, n° 32, p. 326, et Acad. des Sciences, séance du 23 nov. 1925.)

LUMIÈRE et JUILLARD. — Sur l'absorption et l'élimination des thcodérivés aureux. (*C. R. Soc. de Biologie*, 1931.)

LUMIÈRE (A.) et PERRIN (F.). — Sur un nouveau dérivé organo-métallique de l'or. (*Acad. des Sciences*, 31 janvier 1927.)

LYONNET. — Le traitement de la tuberculose par la Sanocrysine de Holger-Möllgaard. (*La Vie Médicale*, 28 mars 1926.)

- MADSEN (Th.) et MORCH (J.-R.). — Traitement par la sanocrysine de la tuberculose expérimentale. (*Acta tuberc. Scand.*, vol. II, fasc. 2, 1926.)
- MOLLARD (Henri). — Les sels d'or dans le traitement de la tuberculose pulmonaire (1929).
- MÖLLGAARD. — The theoretical basis of the sanocrysin treatment of tuberculosis. (*British Med. Journal*, 4 avril 1925.)
- RIST. — *Bulletin Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 19 juin 1925.) Le traitement chimiothérapique de la tuberculose pulmonaire.
- ROLIN (J.). — Contribution à l'étude du traitement de la tuberculose pulm. par l'hyposulfite double d'or et de sodium. *Thèse de Lyon*, 20 décembre 1926.
- TAGLIABUE. — L'élimination de l'or chez les anim. tuber. pulm. traités par la sanocrysine. *Bulletin de la Soc. Chirurgico-Médicale de Paris*, 1926.
- WURTZEN (C.-H.). — Recherches sur les effets de la sanocrysine et sur la valeur thérapeutique du traitement par la sanocrysine dans la tuberculose pulmonaire, 1926. — Brochure de 224 pages, chez Levin et Munksgaard, à Copenhague.
-

ERRATA

Page 18, ligne 5, *au lieu de* : au feu et à mesure;
lire : au fur et à mesure.

Page 50, ligne 18, *au lieu de* : 1 mgr. 72; *lire* : 1 mgr. 03.

Page 50, avant-dernière ligne, *au lieu de* : 86 %;
lire : 85 %.

Page 51, ligne 6, *au lieu de* : 3 mgr. 71; *lire* : 3 mgr. 78.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
DIVISION DU TRAVAIL.....	8
INTRODUCTION	11

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE PREMIER. — Données chimiques sur les sels d'or.....	13
CHAPITRE II. — Principaux sels d'or employés aujourd'hui dans la tuberculose pulmonaire	17
CHAPITRE III. — Historique de l'emploi de l'hy- posulfite double d'or et de sodium.....	25
CHAPITRE IV. — Méthode pour déceler l'or et le doser dans les milieux organiques.....	31
CHAPITRE V. — L'élimination et l'absorption de l'hyposulfite double d'or et de sodium....	37

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE VI. — Recherches personnelles.....	49
CHAPITRE VII. — Comparaison des travaux étrangers avec les résultats de nos recher- ches	65
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	71



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 IMPRIMEURS - ÉDITEURS 00 00

42, QUAI GAILLETON, 42 00

00 00 00 00 LYON 00 00 00 00



